

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xigris 20 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 20 mg de Drotrecogina alfa (activada).

Após reconstituição com 10 ml de água para preparações injectáveis cada ml contém 2 mg de Drotrecogina alfa (activada).

Drotrecogina alfa (activada) é uma versão recombinante da proteína C activada endógena e é produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem celular humana.

Excipientes: cada frasco para injectáveis contém aproximadamente 68 mg de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão. Xigris é fornecido na forma de liofilizado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xigris é indicado no tratamento de doentes adultos com sépsia grave com falência orgânica múltipla em associação com o melhor tratamento padrão. A utilização de Xigris deve ser considerada principalmente quando a terapêutica pode ser começada nas 24 horas após o início da falência orgânica (para informação adicional ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Xigris deve ser utilizado em instituições diferenciadas, por médicos experientes no tratamento de doentes com sépsia grave.

O tratamento deve começar nas 48 horas (preferencialmente nas 24 horas) após o início documentado da primeira disfunção de órgão induzida pela sépsia (ver secção 5.1).

A dose recomendada de Xigris é 24 µg/kg/h (baseada no actual peso corporal) administrada por perfusão intravenosa contínua durante um período total de 96 horas. Recomenda-se que Xigris seja administrado com uma bomba perfusora de modo a controlar com precisão a taxa de perfusão. Se a perfusão for interrompida por qualquer razão, a administração de Xigris deverá ser recomeçada a uma taxa de perfusão de 24 µg/kg/h e continuada até completar a dose total recomendada para 96 horas. Não é necessário um incremento de dose ou doses em bólus de Xigris para compensar a interrupção da perfusão.

Não são necessários ajustes de dose em adultos com sépsia grave, relativamente à idade, sexo, função hepática (quando avaliada pelos níveis das transaminases), função renal, obesidade ou co-administração de heparina profilática. A farmacocinética da drotrecogina alfa (activada) não foi estudada em doentes com sépsia grave e doença renal terminal preexistente e doença hepática crónica.

Crianças: Um ensaio clínico controlado com placebo, interrompido por inutilidade após ter sido administrado o tratamento em estudo a 477 doentes dos 0 aos 17 anos de idade, não estabeleceu a eficácia de Xigris em crianças e demonstrou uma taxa mais elevada de hemorragias no sistema

nervoso central no grupo com Xigris do que no grupo com placebo. Xigris é contraindicado em crianças com menos de 18 anos de idade. (ver secções 4.3 e 5.1).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes ou à trombina bovina (vestígios residuais do processo de fabrico).

Drotrecogina alfa (activada) é contraindicada em crianças com menos de 18 anos de idade (ver secção 5.1).

Dado que a drotrecogina alfa (activada) pode aumentar o risco de hemorragia, Xigris está contraindicado nas seguintes situações:

- Hemorragia interna activa
- Doentes com patologia intracraniana; neoplasia ou evidência de hérnia cerebral
- Terapêutica concomitante com heparina ≥ 15 Unidades Internacionais/kg/h
- Diátese hemorrágica conhecida, excepto em caso de coagulopatia aguda relacionada com a sépsia
- Doença hepática crónica grave
- Contagem de plaquetas $<30.000 \times 10^6/l$, mesmo se o número for aumentado após transfusões
- Doentes com risco de hemorragia aumentado (por exemplo):
 - a) qualquer grande cirurgia, definida como uma cirurgia que requer anestesia geral ou raquidiana, realizada no período de 12 horas imediatamente anterior à perfusão do fármaco, ou qualquer doente que no período pós-operatório demonstra evidência de hemorragia activa, ou qualquer doente com cirurgia planeada ou antecipada para o período de perfusão do fármaco.
 - b) história de traumatismo craniano grave que requer hospitalização, cirurgia intracraniana ou medular, ou AVC hemorrágico nos últimos 3 meses, ou qualquer história de malformação arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral, ou lesão ocupando espaço do sistema nervoso central; doentes com cateter epidural ou que se prevê que venham a ter um cateter epidural durante a perfusão do fármaco.
 - c) história de diátese hemorrágica congénita
 - d) hemorragia gastrointestinal nas últimas 6 semanas que tenha requerido intervenção médica, a não ser que tenha sido realizada cirurgia definitiva
 - e) doentes traumatizados com risco hemorrágico aumentado

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nenhum outro estudo confirmou os resultados de eficácia do único estudo inicial.

Doentes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente

Xigris não está aprovado no tratamento de doentes com disfunção de um único órgão e não se recomenda o seu uso neste específico subgrupo de doentes, especialmente se tiverem sido submetidos a uma cirurgia recente (últimos 30 dias). Em ambos os ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, PROWESS e ADDRESS (ver secção 5.1), a mortalidade aos 28 dias e durante o internamento foi mais elevada nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) comparada com placebo na subpopulação de doentes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente (n= 98 no PROWESS a n=636 no ADDRESS).

Hemorragia

A drotrecogina alfa (activada) aumenta o risco de hemorragia. Nas situações seguintes, os riscos de administração de Xigris devem ser ponderados em função dos benefícios esperados:

- Administração recente (últimos 3 dias) de terapêutica trombolítica
- Administração recente (últimos 7 dias) de anticoagulantes orais

- Administração recente (últimos 7 dias) de aspirina ou outros inibidores plaquetários
- Acidente vascular cerebral isquémico recente (últimos 3 meses)
- Qualquer outra situação na qual o médico considere provável a ocorrência de hemorragia significativa.

Para procedimentos com um risco inerente de hemorragia, deve-se descontinuar Xigris 2 horas antes do início do procedimento. Xigris deve ser reiniciado 12 horas após procedimentos invasivos *major* ou cirurgia se tiver sido conseguida uma hemostase adequada. A incidência de acontecimentos hemorrágicos graves com Xigris foi mais elevada nos doentes com cirurgia recente (30 dias) do que nos doentes “médicos” sem cirurgia (ver secção 4.8). O risco de hemorragia deve ser tomado em consideração quando se pesar o risco/benefício para cada doente. Xigris deve ser reiniciado imediatamente após procedimentos menos invasivos e não complicados, se tiver sido conseguida uma hemostase adequada.

Como parte dos cuidados de rotina, devem efectuar-se avaliações da hemostase (por ex. tempo de trombotoplastina parcial activada (APTT), tempo de protrombina (PT) e contagem de plaquetas) durante a perfusão de Xigris. Se testes sequenciais de hemostase indicarem um agravamento ou descontrolo da coagulopatia que aumente significativamente o risco de hemorragia, os benefícios de continuar a perfusão devem ser ponderados em função do potencial aumento do risco de hemorragia para o doente.

Testes Laboratoriais

A drotrecogina alfa (activada) tem um efeito mínimo no PT. O prolongamento do APTT em doentes com sépsia grave a receber Xigris pode dever-se à coagulopatia subjacente, efeito farmacodinâmico da drotrecogina alfa (activada) e/ou ao efeito de outros fármacos concomitantes. O efeito farmacodinâmico da drotrecogina alfa (activada) no resultado do APTT está dependente do reagente e do aparelho utilizado para efectuar o teste e do tempo que medeia entre a colheita da amostra e a realização do teste. A drotrecogina alfa (activada) que está presente numa amostra de sangue ou de plasma, retirada de um doente ao qual está a ser administrado o fármaco por perfusão intravenosa, será gradualmente neutralizada por inibidores das proteases do plasma endógenas presentes na amostra. Na realidade, 2 horas após a obtenção da amostra de sangue, não está presente actividade mensurável da drotrecogina alfa (activada). Devido a estas variáveis biológicas e analíticas, o APTT não deverá ser usado para avaliar o efeito farmacodinâmico da drotrecogina alfa (activada). Além disso, aproximadamente 2 horas após ter terminado a perfusão do fármaco, não existe praticamente actividade mensurável da drotrecogina alfa (activada) que tenha ficado na circulação do doente; amostras de sangue retiradas para a determinação do APTT depois deste momento, deixam de ser afectadas pelo fármaco. A interpretação das determinações sequenciais do PT e/ou do APTT deverá ter em conta estas variáveis.

Dado que a drotrecogina alfa (activada) pode afectar as determinações de APTT, a drotrecogina alfa (activada) presente nas amostras de plasma, pode interferir com os testes de doseamento dos factores de coagulação, baseados no APTT (tais como os testes de Factor VIII, IX e XI). A drotrecogina alfa (activada) presente nas amostras de plasma não interfere com testes de doseamento dos factores de coagulação baseados no PT (tais como testes de Factores II, V, VII e X).

Se as avaliações sequenciais da coagulopatia (incluindo contagem de plaquetas) indicarem agravamento da coagulopatia ou coagulopatia grave, o risco de continuar a perfusão deve ser pesado em relação ao benefício esperado.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos em doentes adultos com sépsia grave, a frequência de anticorpos anti-proteína C activada humana IgA/IgG/IgM ou de anticorpos neutralizadores é baixa, sendo semelhante entre os doentes testados tratados com drotrecogina alfa (activada) e os doentes tratados com placebo. Em doentes que desenvolveram anticorpos, os acontecimentos adversos não foram mais frequentes nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) do que nos doentes tratados com placebo. Não houve evidência de que os anticorpos detectados representassem uma resposta imune específica à terapêutica com drotrecogina alfa (activada).

Não tem havido ensaios clínicos na sépsia grave que estudem especificamente a re-administração da drotrecogina alfa (activada). No entanto, em estudos clínicos controlados na sépsia grave, um pequeno número de doentes tinha recebido anteriormente drotrecogina alfa (activada). Não foram notificadas reacções de hipersensibilidade nestes doentes. As amostras disponíveis foram testadas subsequentemente e foram todas negativas para anticorpos anti-proteína C activada humana. Não foi detectada formação de anticorpos anti-proteína C activada em indivíduos saudáveis, mesmo após administração repetida.

Contudo, nalguns doentes predispostos, não se pode excluir completamente a possibilidade de reacções alérgicas aos constituintes da preparação. No caso de ocorrerem reacções alérgicas ou anafiláticas, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e iniciado um tratamento adequado.. Deve ter-se cuidado se Xigris for readministrado a esses doentes..

Este medicamento contém aproximadamente 68 mg de sódio por frasco para injectáveis. Este facto deve ser tido em consideração por doentes que estejam a fazer dieta de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Deve ter-se cuidado quando se utilizar Xigris com outros fármacos que afectam a hemostase (ver as secções 4.3 e 4.4) incluindo Proteína C, trombolíticos (por ex. estreptoquinase, tPA, rPA e uroquinase), anticoagulantes orais (por ex. varfarina), hirudinas, antitrombina, aspirina e outros agentes anti-plaquetários (por ex. anti-inflamatórios não esteróides, ticlopidina e clopidogrel), antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (como o abciximab, eptifibatide e tirofiban) e prostaciclina como o iloprost.

Co-administração de heparina em baixa dose na profilaxia de acontecimentos trombóticos venosos (VTE)

A heparina em baixa dose pode ser administrada com drotrecogina alfa (activada) na profilaxia de acontecimentos trombóticos venosos (VTE). Num ensaio clínico aleatorizado de heparina versus placebo (XPRESS) em 1935 doentes adultos com sépsia grave, todos tratados com drotrecogina alfa (activada), a heparina profilática não teve interferência na mortalidade (heparina 28,3% versus 31,9% na população geral ITT e heparina 30,3% versus 26,9% placebo, em doentes com falência orgânica múltipla tratados nas 24 horas após a sua primeira falência orgânica induzida pela sépsia (n=890)). No subgrupo de 885 doentes que já estavam a fazer heparina profilática no início do estudo, a mortalidade foi de 26,9% no grupo aleatorizado para continuar a heparina versus 35,6% no grupo cuja randomização (para placebo) levou a uma descontinuação da heparina. No entanto, as razões desta diferença são desconhecidas e podem estar relacionadas com outros factores.

Além disso, não se verificou um aumento do risco de hemorragias graves, incluindo hemorragia do sistema nervoso central (SNC). A heparina profilática aumentou o risco de hemorragias não graves (ver secção 4.8).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de acontecimentos trombóticos venosos entre os dois braços do estudo.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não foram efectuados estudos em animais no que diz respeito aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal, parto e desenvolvimento pós-natal com Xigris. Assim, desconhece-se o risco potencial nos humanos. Xigris só deve ser administrado durante a gravidez se absolutamente necessário.

Não se sabe se Xigris é excretado no leite materno ou se existem potenciais efeitos na criança a ser amamentada. Assim, a doente não deve amamentar enquanto está a ser tratada com Xigris.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Xigris aumenta o risco de hemorragia.

O ensaio clínico internacional de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo (PROWESS) envolveu 850 doentes tratados com drotrecogina-alfa (activada) e 840 doentes tratados com placebo.

A percentagem de doentes que tiveram pelo menos um episódio hemorrágico nos dois grupos de tratamento, foi de 24,9% e 17,7%, respectivamente. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria de episódios hemorrágicos foram equimose ou hemorragia do aparelho gastrointestinal. A diferença na incidência de episódios hemorrágicos graves entre os dois grupos de tratamento ocorreu principalmente durante a administração do fármaco em estudo.

Um total de 2378 doentes adultos com sépsia grave, receberam drotrecogina alfa (activada) num ensaioclínico internacional de fase 3b, aberto, de braço único, (ENHANCE).

A incidência de acontecimentos hemorrágicos graves nos estudos PROWESS e ENHANCE está descrita abaixo. Nestes estudos, os acontecimentos hemorrágicos graves incluíram qualquer hemorragia intracraniana, qualquer hemorragia que ponha a vida em perigo ou fatal, qualquer acontecimento hemorrágico que necessite da administração de ≥ 3 unidades de concentrado de eritrócitos por dia durante 2 dias consecutivos ou qualquer acontecimento hemorrágico avaliado como grave pelo investigador.

Um ensaio clínico de fase 3b internacional multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (ADDRESS) em adultos com sépsia grave com baixo risco de mortalidade, envolveu 1317 doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e 1293 doentes tratados com placebo. A percentagem de doentes que tiveram pelo menos um acontecimento hemorrágico nos dois grupos de tratamento foi de 10,9% e 6,4%, respectivamente ($p < 0,001$).

Os acontecimentos hemorrágicos incluíram acontecimentos hemorrágicos graves, acontecimentos hemorrágicos avaliados pelo investigador como possivelmente relacionados com o fármaco, acontecimentos hemorrágicos associados com a necessidade de transfusão de eritrócitos e acontecimentos hemorrágicos que levaram à interrupção permanente do fármaco. No ensaio clínico ADDRESS, acontecimentos hemorrágicos graves incluíram qualquer hemorragia fatal, qualquer hemorragia que tenha colocado a vida em perigo, qualquer hemorragia no SNC, ou qualquer acontecimento hemorrágico avaliado pelo investigador como grave.

Acontecimentos hemorrágicos graves durante a perfusão

A tabela seguinte indica a percentagem de doentes no PROWESS e no ENHANCE que tiveram acontecimentos hemorrágicos graves por local de hemorragia durante o período de perfusão do fármaco em estudo (definido como a duração da perfusão acrescida de um dia completo de calendário após o fim da perfusão).

Local da hemorragia	Drotrecogina alfa (activada) [PROWESS] N = 850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogina alfa (activada) [ENHANCE] N= 2378
Gastrointestinal	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intra-abdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intra-torácica	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistema Nervoso Central (SNC) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Geniturinário	2 (0,2%)	0	0
Pele/tecidos moles	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasofaríngea	0	0	4 (0,2%)

Local da hemorragia	Drotrecogina alfa (activada) [PROWESS] N = 850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogina alfa (activada) [ENHANCE] N= 2378
Articulações/Osso	0	0	1 (0,04%)
Local desconhecido ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1%)	85 ³ (3,6%)

¹Hemorragia no SNC é definida como qualquer hemorragia no Sistema Nervoso Central que inclui os seguintes tipos de hemorragia: petequeal, parenquimatosa, subaracnoideia, subdural e acidente vascular cerebral com transformação hemorrágica.

²Doentes que necessitaram da administração de ≥ 3 unidades de concentrado de eritrócitos por dia durante 2 dias consecutivos sem um local de hemorragia identificado.

³No ENHANCE seis doentes tiveram múltiplos acontecimentos hemorrágicos graves durante o período de perfusão do fármaco em estudo (94 acontecimentos observados em 85 doentes).

Durante o período de perfusão no PROWESS e no ENHANCE, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves com Xigris foi numericamente mais elevado em doentes com cirurgia recente (30 dias) do que em doentes sem cirurgia (PROWESS: 3,3% vs 2,0%; ENHANCE: 5,0% vs 3,1%, respectivamente. As taxas com placebo no PROWESS foram 0,4% vs 1,2%, respectivamente).

No ADDRESS, a percentagem dos doentes tratados que tiveram um acontecimento hemorrágico grave por local de hemorragia foi similar à observada no PROWESS. A incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante a perfusão (entre o Dia 0 e o Dia 6 do estudo) foi 31 (2,4%) e 15 (1,2%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente ($p=0,02$). A incidência de hemorragias no SNC durante a perfusão foi 4 (0,3%) e 3 (0,2%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente. Uma cirurgia recente (nos 30 dias antes da entrada no ensaio clínico) foi associada com um risco de hemorragia numericamente mais elevado em doentes tratados com Xigris e em doentes tratados com placebo (Xigris: 3,6% em doentes com cirurgia recente versus 1,6% em doentes sem cirurgia recente; com placebo os valores foram 1,6% versus 0,9% respectivamente).

No XPRESS, um ensaio clínico aleatorizado de heparina profilática versus placebo em doentes adultos com sépsia grave todos tratados com drotrecogina alfa (activada), as percentagens de hemorragias graves foram consistentes com as observadas em anteriores ensaios clínicos para além do período de tratamento de 0-6 dias e a heparina profilática não aumentou o risco de hemorragias graves comparativamente com placebo (2,3% vs 2,5% respectivamente), incluindo hemorragias do SNC (0,3% em ambos os braços). No entanto, a heparina profilática aumentou o risco de hemorragias não graves comparativamente com placebo (8,7% vs 5,7%), respectivamente; $p=0,0116$).

Acontecimentos hemorrágicos graves durante o estudo de 28 dias

No PROWESS a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante o estudo de 28 dias, foi de 3,5% e 2,0% em doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e doentes tratados com placebo, respectivamente. A incidência de hemorragias do SNC durante o estudo de 28 dias, foi 0,2% e 0,1% para doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e doentes tratados com placebo, respectivamente. O risco de hemorragia no SNC pode aumentar com coagulopatia grave e trombocitopenia grave (ver secções 4.3 e 4.4).

No estudo aberto ENHANCE, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante o estudo de 28 dias, foi 6,5% e a incidência de hemorragias no SNC durante o estudo de 28 dias foi 1,5%.

No estudo controlado com placebo ADDRESS, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante o período de 28 dias do estudo foi 51 (3,9%) e 28 (2,2%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente ($p=0,01$). A incidência de hemorragias no SNC durante o período de 28 dias do estudo foi 6 (0,5%) e 5 (0,4%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente.

No XPRESS as percentagens de hemorragias foram consistentes com as observadas em anteriores ensaios clínicos durante os 28 dias do estudo (dias 0-28). A heparina profilática não aumentou o risco de hemorragias graves comparativamente com placebo (3,9% vs 5,2%, respectivamente), incluindo hemorragias do SNC (1,0% vs 0,7%, respectivamente).

Nos ensaios clínicos de fase I, os acontecimentos adversos com uma frequência de $\geq 5\%$, incluíram cefaleias (30,9%) equimose (23,0%) e dor (5,8%).

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização tem havido notificações de sobredosagens acidentais. Na maior parte dos casos, não se observaram reacções. Nas outras notificações, os efeitos observados foram consistentes com os efeitos indesejáveis conhecidos do fármaco (ver secção 4.8), os efeitos do fármaco nos testes laboratoriais (ver secção 4.4) ou consequências das condições subjacentes à sépsia.

Não existe antídoto conhecido para a drotrecogina alfa (activada). Em caso de sobredosagem, deve suspender-se de imediato a perfusão (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, enzimas, código ATC: B01AD10

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado” em “Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas.

A Agência Europeia do Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Mecanismo de acção

Xigris é uma versão recombinante da proteína C activada natural derivada do plasma, da qual difere apenas por um único oligossacarídeo na porção carbohidratada da molécula. A proteína C activada é um regulador crucial da coagulação. Limita a formação de trombina por inactivar os factores Va e VIIIa, actuando assim como um regulador negativo da coagulação. A activação excessiva da coagulação no leito microcirculatório, tem um papel importante na fisiopatologia da sépsia grave. Para além disto, a proteína C activada é um modulador importante da resposta sistémica à infecção e possui propriedades antitrombóticas e profibrinolíticas. Xigris possui propriedades semelhantes à da proteína C activada humana endógena.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos controlados com placebo em doentes com sépsia grave, Xigris exerceu um efeito antitrombótico limitando a produção de trombina e melhorando a coagulopatia associada à sépsia, tal como foi demonstrado por uma melhoria mais rápida nos marcadores da coagulação e fibrinólise. Xigris provocou um declínio mais rápido nos marcadores tromboticos tal como o D-dímero, protrombina F1.2 e os níveis de trombina-antitrombina e um aumento mais rápido nos níveis de proteína C e de antitrombina. Xigris também restaurou o potencial fibrinolítico endógeno, tal como foi demonstrado por uma tendência mais rápida para a normalização nos níveis de plasminogénio e um declínio mais rápido nos níveis de inibidor do activador de plasminogénio (PAI-1). Além disso, os doentes com sépsia grave tratados com Xigris tiveram um declínio mais rápido nos níveis de interleucina-6, um marcador global da inflamação, consistente com uma redução na resposta inflamatória.

Eficácia clínica

Xigris foi estudado num ensaio clínico internacional de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (PROWESS), em 1690 doentes com sépsia grave. Sépsia

grave define-se como sépsia associada a disfunção orgânica aguda. Doentes que apresentavam o diagnóstico clínico de sépsia grave tinham a) infecção suspeita ou conhecida, b) prova clínica de resposta sistémica à infecção incluindo febre ou hipotermia, leucopenia ou leucocitose, taquicardia e taquipneia e c) disfunção aguda de órgão. Disfunção de órgão foi definida como choque, hipotensão ou a necessidade de suporte vasopressor, apesar de reposição de volume adequada, hipoxemia relativa (relação da pressão parcial de oxigénio no sangue arterial em mmHg com a percentagem de oxigénio no ar inspirado, expresso em decimais (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <250), oligúria apesar de uma reposição de volume adequada, redução acentuada do número de plaquetas no sangue e/ou elevadas concentrações de ácido láctico.

Os critérios de exclusão incluíram doentes com alto risco hemorrágico (ver secções 4.3 e 4.4), doentes que não se esperava que sobrevivessem 28 dias devido a situações clínicas preexistentes não relacionadas com a sépsia, doentes HIV positivos cuja mais recente contagem de CD_4 fosse $\leq 50/\text{mm}^3$, doentes em diálise crónica e doentes a quem tivesse sido feito transplante de medula, pulmão, fígado, pâncreas ou intestino delgado e doentes com pancreatite aguda clínica sem uma fonte documentada de infecção.

No ensaio clínico PROWESS, o tratamento foi iniciado nas 48 horas após o início da primeira disfunção de órgão induzida pela sépsia. A duração mediana da disfunção de órgão antes do tratamento foi de 18 horas.

Foi feita administração de Xigris numa taxa de infusão constante durante 96 horas, numa dose de $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (n=850), ou de placebo (n=840). Xigris foi associado ao melhor tratamento padrão que inclui antibioterapia adequada, controlo das causas e terapêutica de suporte (fluidos, inotrópicos, vasopressores e suporte dos órgãos em falência, se necessário).

Os doentes tratados com Xigris experimentaram uma melhoria na sobrevivência aos 28 dias em comparação com os doentes tratados com placebo. Aos 28 dias, a taxa de mortalidade geral foi de 24,7% para o grupo tratado com Xigris e 30,8% para o grupo tratado com placebo (p=0,005).

Uma redução absoluta de mortalidade significativa foi limitada ao grupo de doentes com maior gravidade, i.e., com APACHE II ≥ 25 ou pelo menos 2 disfunções de órgão, no início do estudo. (O APACHE II serve para avaliar o risco de mortalidade baseado na fisiologia aguda e na avaliação clínica crónica). No subgrupo de doentes com APACHE II ≥ 25 no início, a mortalidade foi de 31% no grupo Xigris (128 em 414) e 44% no grupo placebo (176 em 403). Não se observou redução da mortalidade no subgrupo de doentes com menor gravidade. No subgrupo de doentes com pelo menos 2 disfunções de órgão no início, a mortalidade foi de 26,5% no grupo Xigris (168 em 634) e 33,9% no grupo placebo (216 em 637). Não foi observada redução significativa da mortalidade no subgrupo de doentes com menos de 2 disfunções de órgão no início.

Observou-se um efeito consistente do tratamento na mortalidade com a administração de Xigris em todos os sub-grupos de doentes definidos pela, idade, sexo e tipo de infecção.

Estudo de “follow-up” do ensaio clínico PROWESS

Foram avaliados num estudo de “follow-up” os sobreviventes do ensaio clínico PROWESS. Dos 1690 indivíduos do PROWESS foi notificada uma taxa de sobrevivência de 98% nos internados em hospital e de 94% aos 3 meses. Na população total, a mortalidade intra-hospitalar foi significativamente menor nos doentes com Xigris do que nos doentes com placebo (29,4% vs 34,6%; p=0,023). A sobrevivência aos 3 meses foi também melhor no grupo Xigris do que no grupo placebo (log rank p=0,048). Estes dados confirmam que o benefício de Xigris é limitado aos doentes mais gravemente afectados com sépsia tais como os doentes com falência orgânica múltipla e choque.

Outras experiências clínicas

Num ensaio clínico internacional de fase 3b, aberto, de braço único (ENHANCE), 2378 doentes adultos com sépsia grave receberam drotrecogina alfa (activada). Os critérios de inclusão foram semelhantes aos do PROWESS. Os doentes receberam drotrecogina alfa (activada) nas 48 horas após o início da primeira disfunção de órgão induzida pela sépsia. A duração mediana da disfunção de órgão antes do tratamento foi de 25 horas. Aos 28 dias a taxa de mortalidade no estudo de fase 3b foi

25,3%. A taxa de mortalidade foi inferior nos doentes tratados nas 24 horas após a disfunção de órgão comparativamente com os doentes tratados após 24 horas, mesmo depois dos ajustes relacionados com o grau de gravidade da doença.

Um total de 2640 doentes adultos com sépsia grave, com um baixo risco de mortalidade, (p.ex. doentes com APACHE II <25 ou com falência apenas de um órgão induzido pela sépsia) foram incluídos num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (ADDRESS). O ensaio clínico parou por inutilidade após uma análise interina,

Não se observaram benefícios da drotrecogina alfa (activada) no subgrupo de 872 doentes com disfunção de órgãos múltipla, com baixo risco de morte, por isso o estudo ADDRESS não confirmou os resultados de eficácia do estudo PROWESS.

No subgrupo de doentes com disfunção de órgãos múltipla do ADDRESS, a taxa de mortalidade aos 28 dias com placebo foi 21,9%, semelhante à taxa verificada no subgrupo de doentes com disfunção de um só órgão do PROWESS (21,2%), confirmando assim a falta de eficácia em doentes com sépsia grave, com baixo risco de morte

Doentes pediátricos

Xigris é contraindicado em crianças com idade inferior a 18 anos (ver também as secções 4.2. e 4.3). Os dados de um ensaio clínico controlado com placebo (RESOLVE), não estabeleceram a eficácia de Xigris em doentes pediátricos que sofrem de sépsia grave, infecção aguda, inflamação sistémica e disfunção da actividade respiratória e cardiovascular. Este ensaio clínico foi interrompido por inutilidade após 477 doentes terem recebido o fármaco do estudo (dos 600 doentes previstos).

Uma análise interina planeada (após 400 doentes incluídos) mostrou uma baixa probabilidade de se demonstrar uma diferença significativa no objectivo principal “Tempo até Resolução de Falência Orgânica” - “Composite Time to Complete Organ Failure Resolution” (Média de 9,8 versus 9,7 dias de CTcoFR em 14 dias). Também não se verificou diferença na mortalidade aos 28 dias (17,1% no grupo de Xigris versus 17,3% no grupo de placebo).

Os investigadores atribuíram 2 mortes no grupo de Xigris e 5 mortes no grupo de placebo a acontecimentos hemorrágicos. Verificou-se uma taxa mais elevada de hemorragias no sistema nervoso central (SNC) no grupo da drotrecogina alfa (activada) *versus* o grupo do placebo. Durante o período de perfusão (dias 0-6 do estudo) o número de doentes que tiveram hemorragias no SNC foi de 5 *versus* 1 (2,1% *versus* 0,4%) para a população total (drotrecogina alfa (activada), *versus* placebo), tendo ocorrido 4 dos 5 acontecimentos no grupo da drotrecogina alfa (activada) em doentes ≤ 60 dias de idade ou $\leq 3,5$ kg de peso corporal. Acontecimentos hemorrágicos fatais no SNC, acontecimentos hemorrágicos graves (durante o período de perfusão e nos 28 dias de duração do estudo), acontecimentos adversos graves e amputações *major*, foram similares no grupo da drotrecogina alfa (activada) e no grupo do placebo.

Em ensaios clínicos controlados com placebo, o efeito do tratamento foi mais evidente em centros que recrutaram um maior número de doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A drotrecogina alfa (activada) e a proteína C activada humana endógena são inactivadas no plasma pelos inibidores das proteases endógenas, mas desconhece-se o mecanismo pelo qual estes são depurados do plasma. As concentrações plasmáticas da proteína C activada endógena em indivíduos saudáveis e em doentes com sépsia grave estão habitualmente abaixo dos limites de detecção (<5 ng/ml) e não influenciam significativamente as propriedades farmacocinéticas da drotrecogina alfa (activada).

Em indivíduos saudáveis, mais de 90% do estado de equilíbrio é atingido nas 2 horas após o início da perfusão intravenosa de Xigris a uma taxa constante. Após a conclusão duma perfusão, o declínio das concentrações de drotrecogina alfa (activada) no plasma é bifásico e inclui uma fase inicial rápida ($t_{1/2\alpha}=13$ minutos) e uma segunda fase mais lenta ($t_{1/2\beta}=1,6$ horas). A curta semi-vida de 13 minutos é responsável por aproximadamente 80% da área sob a curva de concentração plasmática e determina o rápido aumento inicial das concentrações da drotrecogina alfa (activada) no plasma relativamente ao

estado de equilíbrio. As concentrações da drotrecogina alfa (activada) no plasma no estado de equilíbrio são proporcionais à taxa de perfusão intravenosa numa gama de taxas de perfusão desde 12 µg/kg/h a 48 µg/kg/h. A concentração média no plasma no estado de equilíbrio de drotrecogina alfa (activada) em indivíduos saudáveis a receberem 24 µg/kg/h é de 72 ng/ml.

Em doentes com sépsia grave, a perfusão de drotrecogina alfa (activada) de 12 µg/kg/h a 30 µg/kg/h, produziu rapidamente concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, as quais foram proporcionais às taxas de perfusão. No ensaio clínico de fase III, avaliou-se a farmacocinética da drotrecogina alfa (activada) administrada numa perfusão contínua de 24 µg/kg/h, durante 96 horas em 342 doentes com sépsia grave. A farmacocinética da drotrecogina alfa (activada), foi caracterizada pela obtenção de concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio nas 2 horas após o início da perfusão. Na maioria dos doentes, os valores de proteína C activada para além das 2 horas após o final da perfusão, estavam abaixo do limite quantificável, sugerindo uma rápida eliminação da drotrecogina alfa (activada) da circulação sistémica. A depuração do plasma da drotrecogina alfa (activada) é aproximadamente 41,8 l/h em doentes com sépsia, quando comparado com 28,1 l/h em indivíduos saudáveis.

Em doentes com sépsia grave, a depuração do plasma da drotrecogina alfa (activada) foi significativamente diminuída pela insuficiência renal e pela disfunção hepática, mas a magnitude da diferença da depuração (< 30%) não justifica qualquer ajustamento de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos realizados em macacos com doses iguais ou ligeiramente superiores às máximas doses usadas em humanos, as alterações observadas estavam todas relacionadas com o efeito farmacológico de Xigris e incluíam além do esperado prolongamento do APTT, diminuições na hemoglobina, eritrocitos e hematócrito e aumentos nas contagens de reticulócitos e PT.

A drotrecogina alfa (activada) não foi mutagénica num estudo de micronúcleos *in vivo* em ratinhos ou num estudo de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos periféricos humanos, com ou sem activação metabólica no fígado do rato.

Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade e de reprodução em animais com Xigris. Contudo, relativamente ao último, sendo o risco potencial em humanos desconhecido, Xigris só deve ser administrado durante a gravidez se absolutamente necessário (ver Secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Citrato de sódio
Ácido cítrico
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados no secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição, aconselha-se o uso imediato. Contudo, a solução reconstituída no frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (15°C - 30°C), até 3 horas. Após preparação, a solução para perfusão intravenosa pode ser utilizada à temperatura ambiente (15°C - 30°C) por um período até 14 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó num frasco para injectáveis de vidro Tipo I. Embalagem com 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

1. Use técnicas assépticas apropriadas durante a preparação de Xigris para administração intravenosa

2. Calcule a dose e número de frascos de Xigris necessários.

Cada frasco contém 20 mg de drotrecogina alfa (activada)

O frasco contém um excesso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar a administração da quantidade descrita no rótulo.

3. Antes da administração, o frasco de 20 mg de Xigris tem que ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injectáveis, resultando numa solução com uma concentração de, aproximadamente, 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

Junte lentamente a água estéril para preparações injectáveis ao frasco e evite inverter ou abanar o frasco. Rode cada frasco com cuidado até o pó estar completamente dissolvido.

4. A solução de Xigris reconstituída deve ser ainda diluída com solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9% até obter uma concentração final entre 100 µg/ml e 200 µg/ml. Retire lentamente do frasco a quantidade reconstituída necessária de drotrecogina alfa (activada). Adicione a drotrecogina alfa (activada) reconstituída, a um saco de perfusão já preparado de solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Quando adicionar a drotrecogina alfa (activada) reconstituída ao saco de perfusão, direcione o jacto para a parede do saco de modo a minimizar a agitação da solução. Inverta cuidadosamente o saco de perfusão para obter uma solução homogénea. Não transporte o saco de perfusão entre dois locais utilizando sistemas de administração mecânicos.

5. Após reconstituição, aconselha-se o uso imediato. Contudo, a solução reconstituída no frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (15 a 30°C), até 3 horas. Após preparação, a solução para perfusão intravenosa pode ser utilizada à temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período até 14 horas.

6. Os fármacos parentéricos devem ser visualmente inspeccionados antes da administração para verificar se contêm partículas em suspensão ou se estão descoloridos.

7. **Recomenda-se a administração de Xigris através duma bomba perfusora, de forma a controlar com precisão a taxa de perfusão.** A solução de Xigris reconstituída deve ser diluída num saco de perfusão contendo solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9% até uma concentração final entre 100 µg/ml e 200 µg/ml.

8. Quando administrar drotrecogina alfa (activada) a baixas taxas de perfusão (inferior a aproximadamente 5 ml/h), o sistema de perfusão deve ser purgado durante, aproximadamente, 15 minutos a uma taxa de perfusão de, aproximadamente, 5 ml/h.
9. Xigris deve ser administrado através de uma linha intravenosa exclusiva ou um lúmen exclusivo de um catéter venoso central multilúmen. As ÚNICAS outras soluções que podem ser administradas através da mesma linha são, solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%, lactato de Ringer injectável, dextrose ou dextrose em soro fisiológico.
10. Evite expor as soluções de drotrecogina alfa (activada) ao calor e/ou à luz solar directa. Não se observaram incompatibilidades entre a drotrecogina alfa (activada) e os frascos de vidro ou os sacos de perfusão feitos de polivinilcloreto, polietileno, polipropileno ou poliolefina. O uso de outros tipos de sistemas de perfusão poderá ter um impacto negativo na quantidade e potência da drotrecogina alfa (activada) administrada.
11. Devem ser tomadas precauções de forma a administrar Xigris à taxa apropriada, calculada com base no peso corporal em kg, e mantido em perfusão durante o tempo correcto. Recomenda-se que o saco de perfusão seja rotulado de modo adequado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/225/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de Agosto de 2002.

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xigris 5 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 5 mg de Drotrecogina alfa (activada).

Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injectáveis cada ml contém 2 mg de Drotrecogina alfa (activada).

Drotrecogina alfa (activada) é uma versão recombinante da proteína C activada endógena e é produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem celular humana.

Excipientes: cada frasco para injectáveis contém aproximadamente 17 mg de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão. Xigris é fornecido na forma de liofilizado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xigris é indicado no tratamento de doentes adultos com sépsia grave com falência orgânica múltipla em associação com o melhor tratamento padrão. A utilização de Xigris deve ser considerada principalmente quando a terapêutica pode ser começada nas 24 horas após o início da falência orgânica (para informação adicional ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Xigris deve ser utilizado em instituições diferenciadas, por médicos experientes no tratamento de doentes com sépsia grave.

O tratamento deve começar nas 48 horas (preferencialmente nas 24 horas) após o início documentado da primeira disfunção de órgão induzida pela sépsia (ver secção 5.1).

A dose recomendada de Xigris é 24 µg/kg/h (baseada no actual peso corporal) administrada por perfusão intravenosa contínua durante um período total de 96 horas. Recomenda-se que Xigris seja administrado com uma bomba perfusora de modo a controlar com precisão a taxa de perfusão. Se a perfusão for interrompida por qualquer razão, a administração de Xigris deverá ser recomeçada a uma taxa de perfusão de 24 µg/kg/h e continuada até completar a dose total recomendada para 96 horas. Não é necessário um incremento de dose ou doses em bólus de Xigris para compensar a interrupção da perfusão.

Não são necessários ajustes de dose em adultos com sépsia grave, relativamente à idade, sexo, função hepática (quando avaliada pelos níveis das transaminases), função renal, obesidade ou co-administração de heparina profilática. A farmacocinética da drotrecogina alfa (activada) não foi estudada em doentes com sépsia grave e doença renal terminal e doença hepática crónica preexistentes.

Crianças: Um ensaio clínico controlado com placebo, interrompido por inutilidade após ter sido administrado o tratamento em estudo a 477 doentes dos 0 aos 17 anos de idade, não estabeleceu a

eficácia de Xigris em crianças e demonstrou uma taxa mais elevada de hemorragias no sistema nervoso central no grupo com Xigris do que no grupo com placebo. Xigris é contra-indicado em crianças com menos de 18 anos de idade. (ver secções 4.4 e 5.1).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes ou à trombina bovina (vestígios residuais do processo de fabrico).

Drotrecogina alfa (activada) é contra-indicada em crianças com menos de 18 anos de idade (ver secção 5.1).

Dado que a drotrecogina alfa (activada) pode aumentar o risco de hemorragia, Xigris está contra-indicado nas seguintes situações:

- Hemorragia interna activa
- Doentes com patologia intracraniana; neoplasia ou evidência de hérnia cerebral
- Terapêutica concomitante com heparina ≥ 15 Unidades Internacionais/kg/h
- Diátese hemorrágica conhecida, excepto em caso de coagulopatia aguda relacionada com a sépsia
- Doença hepática crónica grave
- Contagem de plaquetas $<30.000 \times 10^6/l$, mesmo se o número for aumentado após transfusões
- Doentes com risco de hemorragia aumentado (por exemplo):
 - a) qualquer grande cirurgia, definida como uma cirurgia que requer anestesia geral ou raquidiana, realizada no período de 12 horas imediatamente anterior à perfusão do fármaco, ou qualquer doente que no período pós-operatório demonstra evidência de hemorragia activa, ou qualquer doente com cirurgia planeada ou antecipada para o período de perfusão do fármaco.
 - b) história de traumatismo craniano grave que requer hospitalização, cirurgia intracraniana ou medular, ou AVC hemorrágico nos últimos 3 meses, ou qualquer história de malformação arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral, ou lesão ocupando espaço do sistema nervoso central; doentes com cateter epidural ou que se prevê que venham a ter um cateter epidural durante a perfusão do fármaco.
 - c) história de diátese hemorrágica congénita
 - d) hemorragia gastrointestinal nas últimas 6 semanas que tenha requerido intervenção médica, a não ser que tenha sido realizada cirurgia definitiva
 - e) doentes traumatizados com risco hemorrágico aumentado

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nenhum outro estudo confirmou os resultados de eficácia do único estudo inicial.

Doentes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente

Xigris não está aprovado no tratamento de doentes com disfunção de um único órgão e não se recomenda o seu uso neste específico subgrupo de doentes, especialmente se tiverem sido submetidos a uma cirurgia recente (últimos 30 dias). Em ambos os ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, PROWESS e ADDRESS (ver secção 5.1), uma análise pós-hoc mostrou que a mortalidade aos 28 dias e durante o internamento foi mais elevada nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) comparada com placebo na subpopulação de doentes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente (n= 98 no PROWESS a n=636 no ADDRESS).

Hemorragia

A drotrecogina alfa (activada) aumenta o risco de hemorragia. Nas situações seguintes, os riscos de administração de Xigris devem ser ponderados em função dos benefícios esperados:

- Administração recente (últimos 3 dias) de terapêutica trombolítica
- Administração recente (últimos 7 dias) de anticoagulantes orais

- Administração recente (últimos 7 dias) de aspirina ou outros inibidores plaquetários
- Acidente vascular cerebral isquémico recente (últimos 3 meses)
- Qualquer outra situação na qual o médico considere provável a ocorrência de hemorragia significativa.

Para procedimentos com um risco inerente de hemorragia, deve-se descontinuar Xigris 2 horas antes do início do procedimento. Xigris deve ser reiniciado 12 horas após procedimentos invasivos *major* ou cirurgia se tiver sido conseguida uma hemostase adequada. A incidência de acontecimentos hemorrágicos graves com Xigris foi mais elevada nos doentes com cirurgia recente (30 dias) do que nos doentes “médicos” sem cirurgia (ver secção 4.8). O risco de hemorragia deve ser tomado em consideração quando se pesar o risco/benefício para cada doente. Xigris deve ser reiniciado imediatamente após procedimentos menos invasivos e não complicados, se tiver sido conseguida uma hemostase adequada.

Como parte dos cuidados de rotina, devem efectuar-se avaliações da hemostase (por ex. tempo de tromboplastina parcial activada (APTT), tempo de protrombina (PT) e contagem de plaquetas) durante a perfusão de Xigris. Se testes sequenciais de hemostase indicarem um agravamento ou descontrolo da coagulopatia que aumente significativamente o risco de hemorragia, os benefícios de continuar a perfusão devem ser ponderados em função do potencial aumento do risco de hemorragia para o doente.

Testes Laboratoriais

A drotrecogina alfa (activada) tem um efeito mínimo no PT. O prolongamento do APTT em doentes com sépsia grave a receber Xigris pode dever-se à coagulopatia subjacente, efeito farmacodinâmico da drotrecogina alfa (activada) e/ou ao efeito de outros fármacos concomitantes. O efeito farmacodinâmico da drotrecogina alfa (activada) no resultado do APTT está dependente do reagente e do aparelho utilizado para efectuar o teste e do tempo que medeia entre a colheita da amostra e a realização do teste. A drotrecogina alfa (activada) que está presente numa amostra de sangue ou de plasma, retirada de um doente ao qual está a ser administrado o fármaco por perfusão intravenosa, será gradualmente neutralizada por inibidores das proteases do plasma endógenas presentes na amostra. Na realidade, 2 horas após a obtenção da amostra de sangue, não está presente actividade mensurável da drotrecogina alfa (activada). Devido a estas variáveis biológicas e analíticas, o APTT não deverá ser usado para avaliar o efeito farmacodinâmico da drotrecogina alfa (activada). Além disso, aproximadamente 2 horas após ter terminado a perfusão do fármaco, não existe praticamente actividade mensurável da drotrecogina alfa (activada) que tenha ficado na circulação do doente; amostras de sangue retiradas para a determinação do APTT depois deste momento, deixam de ser afectadas pelo fármaco. A interpretação das determinações sequenciais do PT e/ou do APTT deverá ter em conta estas variáveis.

Dado que a drotrecogina alfa (activada) pode afectar as determinações de APTT, a drotrecogina alfa (activada) presente nas amostras de plasma, pode interferir com os testes de doseamento dos factores de coagulação, baseados no APTT (tais como os testes de Factor VIII, IX e XI). A drotrecogina alfa (activada) presente nas amostras de plasma não interfere com testes de doseamento dos factores de coagulação baseados no PT (tais como testes de Factores II, V, VII e X).

Se as avaliações sequenciais da coagulopatia (incluindo contagem de plaquetas) indicarem agravamento da coagulopatia ou coagulopatia grave, o risco de continuar a perfusão deve ser pesado em relação ao benefício esperado.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos em doentes adultos com sépsia grave, a frequência de anticorpos anti-proteína C activada humana IgA/IgG/IgM ou de anticorpos neutralizadores é baixa, sendo semelhante entre os doentes testados tratados com drotrecogina alfa (activada) e os doentes tratados com placebo. Em doentes que desenvolveram anticorpos, os acontecimentos adversos não foram mais frequentes nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) do que nos doentes tratados com placebo. Não houve evidência de que os anticorpos detectados representassem uma resposta imune específica à terapêutica com drotrecogina alfa (activada).

Não tem havido ensaios clínicos na sépsia grave que estudem especificamente a re-administração da drotrecogina alfa (activada). No entanto, em estudos clínicos controlados na sépsia grave, um pequeno número de doentes, tinha recebido anteriormente drotrecogina alfa (activada). Não foram notificadas reacções de hipersensibilidade nestes doentes. As amostras disponíveis foram testadas subsequentemente e foram todas negativas para anticorpos anti-proteína C activada humana. Não foi detectada formação de anticorpos anti-proteína C activada em indivíduos saudáveis, mesmo após administração repetida.

Contudo, nalguns doentes predispostos, não se pode excluir completamente a possibilidade de reacções alérgicas aos constituintes da preparação. No caso de ocorrerem reacções alérgicas ou anafiláticas, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e iniciado um tratamento adequado. Deve ter-se cuidado se Xigris for readministrado a esses doentes.

Este medicamento contém aproximadamente 17 mg de sódio por frasco para injectáveis. Este facto deve ser tido em consideração por doentes que estejam a fazer dieta de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As interacções medicamentosas com Xigris não foram estudadas em doentes com sépsia.

Deve ter-se cuidado quando se utilizar Xigris com outros fármacos que afectam a hemostase (ver as secções 4.3 e 4.4) incluindo Proteína C, trombolíticos (por ex. estreptoquinase, tPA, rPA e uroquinase), anticoagulantes orais (por ex. varfarina), hirudinas, antitrombina, aspirina e outros agentes anti-plaquetários (por ex. anti-inflamatórios não esteróides, ticlopidina e clopidogrel), antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (como o abciximab, eptifibatide e tirofiban) e prostaciclina como o iloprost.

Co-administração de heparina em baixa dose na profilaxia de acontecimentos trombóticos venosos (VTE)

A heparina em baixa dose pode ser administrada com drotrecogina alfa (activada) na profilaxia de acontecimentos trombóticos venosos (VTE). Num ensaio clínico aleatorizado de heparina versus placebo (XPRESS) em 1935 doentes adultos com sépsia grave, todos tratados com drotrecogina alfa (activada), a heparina profilática não teve interferência na mortalidade (heparina 28,3% versus 31,9% na população geral ITT e heparina 30,3% versus 26,9% placebo, em doentes com falência orgânica múltipla tratados nas 24 horas após a sua primeira falência orgânica induzida pela sépsia (n=890)). No subgrupo de 885 doentes que já estavam a fazer heparina profilática no início do estudo, a mortalidade foi de 26,9% no grupo aleatorizado para continuar a heparina versus 35,6% no grupo cuja randomização (para placebo) levou a uma descontinuação da heparina. No entanto, as razões desta diferença são desconhecidas e podem estar relacionadas com outros factores.

Além disso, não se verificou um aumento do risco de hemorragias graves, incluindo hemorragia do sistema nervoso central (SNC). A heparina profilática aumentou o risco de hemorragias não graves (ver secção 4.8).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de acontecimentos trombóticos venosos entre os dois braços do estudo.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não foram efectuados estudos em animais no que diz respeito aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal, parto e desenvolvimento pós-natal com Xigris. Assim, desconhece-se o risco potencial nos humanos. Xigris só deve ser administrado durante a gravidez se absolutamente necessário.

Não se sabe se Xigris é excretado no leite materno ou se existem potenciais efeitos na criança a ser amamentada. Assim, a doente não deve amamentar enquanto está a ser tratada com Xigris.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Xigris aumenta o risco de hemorragia.

O ensaio clínico internacional de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo (PROWESS) envolveu 850 doentes tratados com drotrecogina-alfa (activada) e 840 doentes tratados com placebo.

A percentagem de doentes que tiveram pelo menos um episódio hemorrágico nos dois grupos de tratamento foi de 24,9% e 17,7%, respectivamente. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria de episódios hemorrágicos foram equimose ou hemorragia do aparelho gastrointestinal. A diferença na incidência de episódios hemorrágicos graves entre os dois grupos de tratamento ocorreu principalmente durante a administração do fármaco em estudo.

Um total de 2378 doentes adultos com sépsia grave, receberam drotrecogina alfa (activada) num ensaio clínico internacional de fase 3b, aberto, de braço único, (ENHANCE).

A incidência de acontecimentos hemorrágicos graves nos ensaios clínicos PROWESS e ENHANCE está descrita abaixo. Nestes ensaios clínicos, os acontecimentos hemorrágicos graves incluíram qualquer hemorragia intracraniana, qualquer hemorragia que ponha a vida em perigo ou fatal, qualquer acontecimento hemorrágico que necessite da administração de ≥ 3 unidades de concentrado de eritrócitos por dia durante 2 dias consecutivos ou qualquer acontecimento hemorrágico avaliado como grave pelo investigador.

Um ensaio clínico de fase 3b internacional multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (ADDRESS) em adultos com sépsia grave com baixo risco de mortalidade, envolveu 1317 doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e 1293 doentes tratados com placebo. A percentagem de doentes que tiveram pelo menos um acontecimento hemorrágico nos dois grupos de tratamento foi de 10,9% e 6,4%, respectivamente ($p < 0,001$).

Os acontecimentos hemorrágicos incluíram acontecimentos hemorrágicos graves, acontecimentos hemorrágicos avaliados pelo investigador como possivelmente relacionados com o fármaco, acontecimentos hemorrágicos associados com a necessidade de transfusão de eritrócitos e acontecimentos hemorrágicos que levaram à interrupção permanente do fármaco. No ensaio clínico ADDRESS, acontecimentos hemorrágicos graves incluíram qualquer hemorragia fatal, qualquer hemorragia que tenha colocado a vida em perigo, qualquer hemorragia no SNC, ou qualquer acontecimento hemorrágico avaliado pelo investigador como grave.

Acontecimentos hemorrágicos graves durante a perfusão

A tabela seguinte indica a percentagem de doentes no PROWESS e no ENHANCE que tiveram acontecimentos hemorrágicos graves por local de hemorragia durante o período de perfusão do fármaco em estudo (definido como a duração da perfusão acrescida de um dia completo de calendário após o fim da perfusão).

Local da hemorragia	Drotrecogina alfa (activada) [PROWESS] N = 850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogina alfa (activada) [ENHANCE] N= 2378
Gastrointestinal	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intra-abdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intra-torácica	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)

Local da hemorragia	Drotrecogina alfa (activada) [PROWESS] N = 850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogina alfa (activada) [ENHANCE] N= 2378
Sistema Nervoso Central (SNC) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Geniturinário	2 (0,2%)	0	0
Pele/tecidos moles	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasofaríngea	0	0	4 (0,2%)
Articulações/Osso	0	0	1 (0,04%)
Local desconhecido ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1%)	85 ³ (3,6%)

¹Hemorragia no SNC é definida como qualquer hemorragia no Sistema Nervoso Central que inclui os seguintes tipos de hemorragia: petequial, parenquimatosa, subaracnoideia, subdural e acidente vascular cerebral com transformação hemorrágica.

²Doentes que necessitaram da administração de ≥ 3 unidades de concentrado de eritrócitos por dia durante 2 dias consecutivos sem um local de hemorragia identificado.

³No ENHANCE seis doentes tiveram múltiplos acontecimentos hemorrágicos graves durante o período de perfusão do fármaco em estudo (94 acontecimentos observados em 85 doentes).

Durante o período de perfusão no PROWESS e no ENHANCE, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves com Xigris foi numericamente mais elevado em doentes com cirurgia recente (30 dias) do que em doentes sem cirurgia (PROWESS: 3,3% vs 2,0%; ENHANCE: 5,0% vs 3,1%, respectivamente. As taxas com placebo no PROWESS foram 0,4% vs 1,2%, respectivamente).

No ADDRESS, a percentagem dos doentes tratados que tiveram um acontecimento hemorrágico grave por local de hemorragia foi similar à observada no PROWESS. A incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante a perfusão (entre o Dia 0 e o Dia 6 do estudo) foi 31 (2,4%) e 15 (1,2%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente ($p=0,02$). A incidência de hemorragias no SNC durante a perfusão foi 4 (0,3%) e 3 (0,2%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente. Uma cirurgia recente (nos 30 dias antes da entrada no ensaio clínico) foi associada com um risco de hemorragia numericamente mais elevado em doentes tratados com Xigris e em doentes tratados com placebo (Xigris: 3,6% em doentes com cirurgia recente versus 1,6% em doentes sem cirurgia recente; com placebo os valores foram 1,6% versus 0,9% respectivamente).

No XPRESS, um ensaio clínico aleatorizado de heparina profilática versus placebo em doentes adultos com sépsia grave todos tratados com drotrecogina alfa (activada), as percentagens de hemorragias graves foram consistentes com as observadas em anteriores ensaios clínicos para além do período de tratamento de 0-6 dias e a heparina profilática não aumentou o risco de hemorragias graves comparativamente com placebo (2,3% vs 2,5% respectivamente), incluindo hemorragias do SNC (0,3% em ambos os braços). No entanto, a heparina profilática aumentou o risco de hemorragias não graves comparativamente com placebo (8,7% vs 5,7%), respectivamente; $p=0,0116$).

Acontecimentos hemorrágicos graves durante o estudo de 28 dias

No PROWESS a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante o estudo de 28 dias, foi de 3,5% e 2,0% em doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e doentes tratados com placebo, respectivamente. A incidência de hemorragias do SNC durante o estudo de 28 dias, foi 0,2% e 0,1% para doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e doentes tratados com placebo, respectivamente. O risco de hemorragia no SNC pode aumentar com coagulopatia grave e trombocitopenia grave (ver secções 4.3 e 4.4).

No ensaio clínico aberto ENHANCE, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante o estudo de 28 dias, foi 6,5% e a incidência de hemorragias no SNC durante o estudo de 28 dias foi 1,5%.

No estudo controlado com placebo ADDRESS, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves durante o período de 28 dias do estudo foi 51 (3,9%) e 28 (2,2%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente ($p=0,01$). A incidência de hemorragias no SNC durante o período de 28 dias do estudo foi 6 (0,5%) e 5 (0,4%) nos doentes tratados com drotrecogina alfa (activada) e nos doentes tratados com placebo, respectivamente.

No XPRESS as percentagens de hemorragias foram consistentes com as observadas em anteriores ensaios clínicos durante os 28 dias do estudo (dias 0-28). A heparina profilática não aumentou o risco de hemorragias graves comparativamente com placebo (3,9% vs 5,2%, respectivamente), incluindo hemorragias do SNC (1,0% vs 0,7%, respectivamente).

Nos ensaios clínicos de fase I, os acontecimentos adversos com uma frequência de $\geq 5\%$, incluíram cefaleias (30,9%) equimose (23,0%) e dor (5,8%).

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização tem havido notificações de sobredosagens acidentais. Na maior parte dos casos, não se observaram reacções. Nas outras notificações, os efeitos observados foram consistentes com os efeitos indesejáveis conhecidos do fármaco (ver secção 4.8), os efeitos do fármaco nos testes laboratoriais (ver secção 4.4) ou consequências das condições subjacentes à sépsia.

Não existe antídoto conhecido para a drotrecogina alfa (activada). Em caso de sobredosagem, deve suspender-se de imediato a perfusão (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, enzimas, código ATC: B01AD10

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado” em “Circunstâncias Excepcionais. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Mecanismo de acção

Xigris é uma versão recombinante da proteína C activada natural derivada do plasma, da qual difere apenas por um único oligossacarídeo na porção carbohidratada da molécula. A proteína C activada é um regulador crucial da coagulação. Limita a formação de trombina por inactivar os factores Va e VIIIa, actuando assim como um regulador negativo da coagulação. A activação excessiva da coagulação no leito microcirculatório, tem um papel importante na fisiopatologia da sépsia grave. Para além disto, a proteína C activada é um modulador importante da resposta sistémica à infecção e possui propriedades antitrombóticas e profibrinolíticas. Xigris possui propriedades semelhantes à da proteína C activada humana endógena.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos controlados com placebo em doentes com sépsia grave, Xigris exerceu um efeito antitrombótico limitando a produção de trombina e melhorando a coagulopatia associada à sépsia, tal como foi demonstrado por uma melhoria mais rápida nos marcadores da coagulação e fibrinólise. Xigris provocou um declínio mais rápido nos marcadores tromboticos tal como o D-dímero, protrombina F1.2 e os níveis de trombina-antitrombina e um aumento mais rápido nos níveis de proteína C e de antitrombina. Xigris também restaurou o potencial fibrinolítico endógeno, tal como foi

demonstrado por uma tendência mais rápida para a normalização nos níveis de plasminogénio e um declínio mais rápido nos níveis de inibidor do activador de plasminogénio (PAI-1). Além disso, os doentes com sépsia grave tratados com Xigris tiveram um declínio mais rápido nos níveis de interleucina-6, um marcador global da inflamação, consistente com uma redução na resposta inflamatória.

Eficácia clínica

Xigris foi estudado num ensaio clínico internacional de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (PROWESS), em 1690 doentes com sépsia grave. Sépsia grave define-se como sépsia associada a disfunção orgânica aguda. Doentes que apresentavam o diagnóstico clínico de sépsia grave tinham a) infecção suspeita ou conhecida, b) prova clínica de resposta sistémica à infecção incluindo febre ou hipotermia, leucopenia ou leucocitose, taquicardia e taquipneia e c) disfunção aguda de órgão. Disfunção de órgão foi definida como choque, hipotensão ou a necessidade de suporte vasopressor, apesar de reposição de volume adequada, hipoxemia relativa (relação da pressão parcial de oxigénio no sangue arterial em mmHg com a percentagem de oxigénio no ar inspirado, expresso em decimais (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <250), oligúria apesar de uma reposição de volume adequada, redução acentuada do número de plaquetas no sangue e/ou elevadas concentrações de ácido láctico.

Os critérios de exclusão incluíram doentes com alto risco hemorrágico (ver secções 4.3 e 4.4), doentes que não se esperava que sobrevivessem 28 dias devido a situações clínicas preexistentes não relacionadas com a sépsia, doentes HIV positivos cuja mais recente contagem de CD₄ fosse $\leq 50/\text{mm}^3$, doentes em diálise crónica e doentes a quem tivesse sido feito transplante de medula, pulmão, fígado, pâncreas ou intestino delgado e doentes com pancreatite aguda clínica sem uma fonte documentada de infecção.

No ensaio clínico PROWESS, o tratamento foi iniciado nas 48 horas após o início da primeira disfunção de órgão induzida pela sépsia. A duração mediana da disfunção de órgão antes do tratamento foi de 18 horas.

Foi feita administração de Xigris numa taxa de infusão constante durante 96 horas, numa dose de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (n=850), ou de placebo (n=840). Xigris foi associado ao melhor tratamento padrão que inclui antibioterapia adequada, controlo das causas e terapêutica de suporte (fluidos, inotrópicos, vasopressores e suporte dos órgãos em falência, se necessário).

Os doentes tratados com Xigris experimentaram uma melhoria na sobrevivência aos 28 dias em comparação com os doentes tratados com placebo. Aos 28 dias, a taxa de mortalidade geral foi de 24,7% para o grupo tratado com Xigris e 30,8% para o grupo tratado com placebo (p=0,005).

Uma redução absoluta de mortalidade significativa foi limitada ao grupo de doentes com maior gravidade, i.e., com APACHE II ≥ 25 ou pelo menos 2 disfunções de órgão, no início do estudo. (O APACHE II serve para avaliar o risco de mortalidade baseado na fisiologia aguda e na avaliação clínica crónica). No subgrupo de doentes com APACHE II ≥ 25 no início, a mortalidade foi de 31% no grupo Xigris (128 em 414) e 44% no grupo placebo (176 em 403). Não se observou redução da mortalidade no subgrupo de doentes com menor gravidade. No subgrupo de doentes com pelo menos 2 disfunções de órgão no início, a mortalidade foi de 26,5% no grupo Xigris (168 em 634) e 33,9% no grupo placebo (216 em 637). Não foi observada redução significativa da mortalidade no subgrupo de doentes com menos de 2 disfunções de órgão no início.

Observou-se um efeito consistente do tratamento na mortalidade com a administração de Xigris em todos os sub-grupos de doentes definidos pela, idade, sexo e tipo de infecção.

Estudo de “follow-up” do ensaio clínico PROWESS

Foram avaliados num estudo de “follow-up” os sobreviventes do ensaio clínico PROWESS. Dos 1690 indivíduos do PROWESS foi notificada uma taxa de sobrevivência de 98% nos internados em hospital e de 94% aos 3 meses. Na população total, a mortalidade intra-hospitalar foi significativamente menor nos doentes com Xigris do que nos doentes com placebo (29,4% vs 34,6%; p=0,023). A sobrevivência aos 3 meses foi também melhor no grupo Xigris do que no grupo placebo (log rank p=0,048). Estes

dados confirmam que o benefício de Xigris é limitado aos doentes mais gravemente afectados com sépsia tais como os doentes com falência orgânica múltipla e choque.

Outras experiências clínicas

Num ensaio clínico internacional de fase 3b, aberto, de braço único (ENHANCE), 2378 doentes adultos com sépsia grave receberam drotrecogina alfa (activada). Os critérios de inclusão foram semelhantes aos do PROWESS. Os doentes receberam drotrecogina alfa (activada) nas 48 horas após o início da primeira disfunção de órgão induzida pela sépsia. A duração mediana da disfunção de órgão antes do tratamento foi de 25 horas.

Um total de 2640 doentes adultos com sépsia grave, com um baixo risco de mortalidade, (p.ex. doentes com APACHE II <25 ou com falência apenas de um órgão induzido pela sépsia) foram incluídos num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (ADDRESS). O ensaio clínico parou por inutilidade após uma análise interina,

Não se observaram benefícios da drotrecogina alfa (activada) no subgrupo de 872 doentes com disfunção de órgãos múltipla com baixo risco de morte, por isso o estudo ADDRESS não confirmou os resultados de eficácia do estudo PROWESS.

No subgrupo de doentes com com disfunção de órgãos múltipla do ADDRESS, a taxa de mortalidade aos 28 dias com placebo foi 21,9%, semelhante à taxa verificada no subgrupo de doentes com disfunção de um só órgão do PROWESS (21,2%), confirmando assim a falta de eficácia em doentes com sépsia grave, com baixo risco de morte

Doentes pediátricos

Não se recomenda Xigris a crianças com idade inferior a 18 anos (ver também as secções 4.2. e 4.3). Os dados de um ensaio clínico controlado com placebo, não estabeleceram a eficácia de Xigris em doentes pediátricos que sofrem de sépsia grave, infecção aguda, inflamação sistémica e disfunção da actividade respiratória e cardiovascular. Este ensaio clínico foi interrompido por inutilidade após 477 doentes terem recebido o fármaco do estudo (dos 600 doentes previstos).

Uma análise interina planeada (após 400 doentes incluídos) mostrou uma baixa probabilidade de se demonstrar uma diferença significativa no objectivo principal “Tempo até Resolução de Falência Orgânica” - “Composite Time to Complete Organ Failure Resolution” (Média de 9,8 versus 9,7 dias de CTCOFR em 14 dias). Também não se verificou diferença na mortalidade aos 28 dias (17,1% no grupo de Xigris versus 17,3% no grupo de placebo).

Os investigadores atribuíram 2 mortes no grupo de Xigris e 5 mortes no grupo de placebo a acontecimentos hemorrágicos. Verificou-se uma taxa mais elevada de hemorragias no sistema nervoso central (SNC) no grupo da drotrecogina alfa (activada) versus o grupo do placebo. Durante o período de perfusão (dias 0-6 do estudo) o número de doentes que tiveram hemorragias no SNC foi de 5 versus 1 (2,1% versus 0,4%) para a população total (drotrecogina alfa (activada) versus placebo), tendo ocorrido 4 dos 5 acontecimentos no grupo da drotrecogina alfa (activada) em doentes ≤60 dias de idade ou ≤3,5 kg de peso corporal. Acontecimentos hemorrágicos fatais no SNC, acontecimentos hemorrágicos graves (durante o período de perfusão e nos 28 dias de duração do estudo), acontecimentos adversos graves e amputações *major*, foram similares no grupo da drotrecogina alfa (activada) e no grupo do placebo.

Em ensaios clínicos controlados com placebo, o efeito do tratamento foi mais evidente em centros que recrutaram um maior número de doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A drotrecogina alfa (activada) e a proteína C activada humana endógena são inactivadas no plasma pelos inibidores das proteases endógenas, mas desconhece-se o mecanismo pelo qual estes são depurados do plasma. As concentrações plasmáticas da proteína C activada endógena em indivíduos saudáveis e em doentes com sépsia grave estão habitualmente abaixo dos limites de detecção (<5 ng/ml) e não influenciam significativamente as propriedades farmacocinéticas da drotrecogina alfa (activada).

Em indivíduos saudáveis, mais de 90% do estado de equilíbrio é atingido nas 2 horas após o início da perfusão intravenosa de Xigris a uma taxa constante. Após a conclusão duma perfusão, o declínio das concentrações de drotrecogina alfa (activada) no plasma é bifásico e inclui uma fase inicial rápida ($t_{1/2\alpha}=13$ minutos) e uma segunda fase mais lenta ($t_{1/2\beta}=1,6$ horas). A curta semi-vida de 13 minutos é responsável por aproximadamente 80% da área sob a curva de concentração plasmática e determina o rápido aumento inicial das concentrações da drotrecogina alfa (activada) no plasma relativamente ao estado de equilíbrio. As concentrações da drotrecogina alfa (activada) no plasma no estado de equilíbrio são proporcionais à taxa de perfusão intravenosa numa gama de taxas de perfusão desde 12 $\mu\text{g/kg/h}$ a 48 $\mu\text{g/kg/h}$. A concentração média no plasma no estado de equilíbrio de drotrecogina alfa (activada) em indivíduos saudáveis a receberem 24 $\mu\text{g/kg/h}$ é de 72 ng/ml.

Em doentes com sépsia grave, a perfusão de drotrecogina alfa (activada) de 12 $\mu\text{g/kg/h}$ a 30 $\mu\text{g/kg/h}$, produziu rapidamente concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, as quais foram proporcionais às taxas de perfusão. No ensaio clínico de fase III, avaliou-se a farmacocinética da drotrecogina alfa (activada) administrada numa perfusão contínua de 24 $\mu\text{g/kg/h}$, durante 96 horas em 342 doentes com sépsia grave. A farmacocinética da drotrecogina alfa (activada), foi caracterizada pela obtenção de concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio nas 2 horas após o início da perfusão. Na maioria dos doentes, os valores de proteína C activada para além das 2 horas após o final da perfusão, estavam abaixo do limite quantificável, sugerindo uma rápida eliminação da drotrecogina alfa (activada) da circulação sistémica. A depuração do plasma da drotrecogina alfa (activada) é aproximadamente 41,8 l/h em doentes com sépsia, quando comparado com 28,1 l/h em indivíduos saudáveis.

Em doentes com sépsia grave, a depuração do plasma da drotrecogina alfa (activada) foi significativamente diminuída pela insuficiência renal e pela disfunção hepática, mas a magnitude da diferença da depuração (< 30%) não justifica qualquer ajustamento de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos realizados em macacos com doses iguais ou ligeiramente superiores às máximas doses usadas em humanos, as alterações observadas estavam todas relacionadas com o efeito farmacológico de Xigris e incluíam além do esperado prolongamento do APTT, diminuições na hemoglobina, eritrocitos e hematócrito e aumentos nas contagens de reticulócitos e PT.

A drotrecogina alfa (activada) não foi mutagénica num estudo de micronúcleos *in vivo* em ratinhos ou num estudo de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos periféricos humanos, com ou sem activação metabólica no fígado do rato.

Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade e de reprodução em animais com Xigris. Contudo, relativamente ao último, sendo o risco potencial em humanos desconhecido, Xigris só deve ser administrado durante a gravidez se absolutamente necessário (ver Secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Citrato de sódio
Ácido cítrico
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados no secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição, aconselha-se o uso imediato. Contudo, a solução reconstituída no frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (15°C - 30°C), até 3 horas. Após preparação, a solução para perfusão intravenosa pode ser utilizada à temperatura ambiente (15°C - 30°C) por um período até 14 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó num frasco para injectáveis de vidro Tipo I. Embalagem com 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

1. Use técnicas assépticas apropriadas durante a preparação de Xigris para administração intravenosa
2. Calcule a dose e número de frascos de Xigris necessários.

Cada frasco contém 5 mg de drotrecogina alfa (activada).

O frasco contém um excesso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar a administração da quantidade descrita no rótulo.

3. Antes da administração, o frasco de 5 mg de Xigris tem que ser reconstituído com 2,5 ml de água estéril para preparações injectáveis, resultando numa solução com uma concentração de, aproximadamente, 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

Junte lentamente a água estéril para preparações injectáveis ao frasco e evite inverter ou abanar o frasco. Rode cada frasco com cuidado até o pó estar completamente dissolvido.

4. A solução de Xigris reconstituída deve ser ainda diluída com solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%% até obter uma concentração final entre 100 µg/ml e 200 µg/ml. Retire lentamente do frasco a quantidade reconstituída necessária de drotrecogina alfa (activada). Adicione a drotrecogina alfa (activada) reconstituída, a um saco de perfusão já preparado de solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Quando adicionar a drotrecogina alfa (activada) reconstituída ao saco de perfusão, direcione o jacto para a parede do saco de modo a minimizar a agitação da solução. Inverta cuidadosamente o saco de perfusão para obter uma solução homogénea. Não transporte o saco de perfusão entre dois locais utilizando sistemas de administração mecânicos.
5. Após reconstituição, aconselha-se o uso imediato. Contudo, a solução reconstituída no frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (15 a 30°C), até 3 horas. Após preparação, a solução para perfusão intravenosa pode ser utilizada à temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período até 14 horas.

6. Os fármacos parentéricos devem ser visualmente inspeccionados antes da administração para verificar se contêm partículas em suspensão ou se estão descoloridos.
7. **Recomenda-se a administração de Xigris através duma bomba perfusora, de forma a controlar com precisão a taxa de perfusão.** A solução de Xigris reconstituída deve ser diluída num saco de perfusão contendo solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9% até uma concentração final entre 100 µg/ml e 200 µg/ml.
8. Quando administrar drotrecogina alfa (activada) a baixas taxas de perfusão (inferior a aproximadamente 5 ml/h), o sistema de perfusão deve ser purgado durante, aproximadamente, 15 minutos a uma taxa de perfusão de, aproximadamente, 5 ml/h.
9. Xigris deve ser administrado através de uma linha intravenosa exclusiva ou um lúmen exclusivo de um catéter venoso central multilúmen. As ÚNICAS outras soluções que podem ser administradas através da mesma linha são, solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%, lactato de Ringer injectável, dextrose ou dextrose em soro fisiológico.
10. Evite expor as soluções de drotrecogina alfa (activada) ao calor e/ou à luz solar directa. Não se observaram incompatibilidades entre a drotrecogina alfa (activada) e os frascos de vidro ou os sacos de perfusão feitos de polivinilcloreto, polietileno, polipropileno ou poliolefina. O uso de outros tipos de sistemas de perfusão poderá ter um impacto negativo na quantidade e potência da drotrecogina alfa (activada) administrada.
11. Devem ser tomadas precauções de forma a administrar Xigris à taxa apropriada, calculada com base no peso corporal em kg, e mantido em perfusão durante o tempo correcto. Recomenda-se que o saco de perfusão seja rotulado de modo adequado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/225/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de Agosto de 2002

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Lonza Biologicals Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801-2815 USA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG.
Teichweg 3
D-35396 Giessen
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento de receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular da presente autorização de introdução no mercado deverá informar a Comissão Europeia sobre os planos de introdução no mercado do medicamento autorizado pela presente decisão.

Plano de Gestão de Risco

O titular da AIM compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão datada de 18 de Abril de 2006 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do Pedido de Autorização de Introdução no mercado assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a norma orientadora do CHMP sobre os Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um RPS actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMEA

O titular da autorização de introdução no mercado continuará a submeter Relatórios Periódicos de Segurança anuais.

C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O titular da autorização de introdução no mercado deverá executar o programa de estudos abaixo referido dentro dos prazos indicados; os resultados desses estudos estarão na base da reavaliação anual da relação risco/benefício.

Aspectos clínicos

1. No seguimento de conclusões pouco claras do estudo XPRESS que investigou a possível interacção entre o Xigris e a heparina, são necessárias clarificações adicionais sobre o equilíbrio risco/benefício de Xigris. Assim, para avaliar o perfil de risco/benefício, o titular da autorização de introdução no mercado comprometeu-se a efectuar um estudo controlado com placebo em doentes (que estavam a fazer heparina profilática em baixa dose ou que não estavam a fazer nenhuma profilaxia da trombose) com sépsia grave e falência orgânica documentada (p.ex. MOD ou choque séptico dependente de vasopressor) quando tratados dentro de uma janela temporal estritamente definida.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO DA CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigris 20 mg pó para solução para perfusão
drotrecogina alfa (activada)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém 20 mg de Drotrecogina alfa (activada)
Após reconstituição com 10 ml de água para preparações injectáveis, cada ml contém 2 mg de Drotrecogina alfa (activada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico, ácido clorídrico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis contendo pó para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: {mês/ano}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/225/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TEXTO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xigris 20 mg pó para perfusão

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL: {mês/ano}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO DA CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigris 5 mg pó para solução para perfusão
drotrecogina alfa (activada)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém 5 mg de Drotrecogina alfa (activada)
Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injectáveis cada ml contém 2 mg de
Drotrecogina alfa (activada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico, ácido clorídrico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis contendo pó para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: {mês/ano}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/225/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TEXTO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xigris 5 mg pó para perfusão

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL: {mês/ano}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 mg

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Xigris 20 mg pó para solução para perfusão Drotrecogina alfa (activada)

Leia atentamente este folheto. Por favor lembre-se que não deve administrar Xigris a si próprio pois tanto a sua doença como a utilização deste medicamento requerem uma vigilância médica constante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Xigris e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Xigris
3. Como utilizar Xigris
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xigris
6. Outras Informações

1. O QUE É XIGRIS E PARA QUE É UTILIZADO

Xigris é muito semelhante a uma proteína que é produzida naturalmente no seu sangue. Esta proteína ajuda a controlar a coagulação do sangue e a inflamação. Quando o seu corpo tem uma infecção grave, podem formar-se coágulos no sangue. Estes podem bloquear o fornecimento de sangue a partes importantes do seu corpo, tais como os rins e os pulmões. Este facto provoca uma doença grave, chamada sépsia, a qual pode deixá-lo muito doente. Algumas pessoas morrem desta doença. Xigris ajuda o seu corpo a libertar-se dos coágulos e também reduz a inflamação causada pela infecção.

Xigris é utilizado no tratamento de adultos com sépsia grave.

2. ANTES DE UTILIZAR XIGRIS

Não utilize Xigris se:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à drotrecogina alfa (activada) ou a qualquer outro componente de Xigris ou à trombina (proteína) bovina (obtida a partir de animais).
- Se for uma criança com menos de 18 anos de idade
- Se tiver hemorragia interna.
- Se tiver um tumor cerebral ou pressão sobre o cérebro
- Se estiver a ser administrada heparina ao mesmo tempo (≥ 15 unidades internacionais/kg/hr)
- Se tiver tendência para hemorragias não relacionadas com a sépsia
- Se tiver um problema de longa data no seu fígado.
- Se o número das suas plaquetas (um tipo de células do sangue) for baixo, mesmo que tenha aumentado através de transfusão de sangue
- Se tiver risco de hemorragia (por exemplo):
 - a) Tiver tido uma cirurgia nas últimas 12 horas antes de receber Xigris, ou estar a sangrar devido a uma cirurgia anterior, ou necessitar de uma cirurgia enquanto estiver a receber Xigris
 - b) Tiver estado internado com traumatismo craneano grave, ter feito cirurgia ao cérebro ou medula espinhal, ter tido uma hemorragia cerebral (acidente vascular cerebral)

hemorrágico) nos últimos três meses, ter vasos anormais no cérebro ou um tumor na cabeça; também se tiver um cateter epidural (um tubo para administração de medicamentos colocado na sua coluna vertebral)

- c) Tiver nascido com tendência hemorrágica
- d) Tiver tido uma hemorragia intestinal nas últimas seis semanas, a não ser que tenha sido tratada adequadamente
- e) Tiver tido um acidente grave e estar com risco de hemorragia aumentado

Tome especial cuidado com Xigris se correr risco de hemorragia, por exemplo:

- Se estiver a tomar outros medicamentos, os quais afectam a forma como o seu sangue coagula (por exemplo medicamentos que dissolvem os coágulos sanguíneos ou medicamentos que inibem as plaquetas, como por exemplo a aspirina).
- Se nos últimos três meses, tiver tido um acidente vascular cerebral causado por um coágulo de sangue.
- Se tiver um problema conhecido com hemorragia.

Xigris não deve ser utilizado se tiver uma forma menos grave de sépsia (apenas falência de um órgão) e se tiver tido recentemente uma intervenção cirúrgica.

Ao utilizar Xigris com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Deve ter-se cuidado quando se utilizar Xigris com outros medicamentos que afectam os coágulos sanguíneos (por exemplo, medicamentos que dissolvem os coágulos sanguíneos, tornam o sangue mais fluido ou medicamentos que inibem as plaquetas, tais como a aspirina, anti-inflamatórios não esteróides ou o clopidogrel).

Gravidez e aleitamento:

Desconhece-se se a drotrecogina alfa (activada) provoca danos na criança antes do nascimento ou afecta a capacidade de reprodução. Se estiver grávida o seu médico apenas lhe dará Xigris se necessário. Desconhece-se se a drotrecogina alfa (activada) aparece no leite humano e por isso, não deve amamentar enquanto estiver a ser tratada com Xigris.

Informações importantes sobre alguns componentes de Xigris

Este medicamento contém aproximadamente 68 mg de sódio por frasco para injectáveis. Este facto deve ser tido em consideração pelos doentes que fazem uma dieta de sódio controlada.

3. COMO UTILIZAR XIGRIS

A dose recomendada de Xigris é de 24 microgramas (μg) por quilograma (kg) de peso corporal por hora, durante 96 horas.

Um farmacêutico hospitalar, enfermeiro ou médico irá dissolver o pó de Xigris em água para preparações injectáveis, e uma solução de cloreto de sódio. Este líquido é então passado de um saco através de um tubo para uma das suas veias durante um período de 96 horas.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Xigris pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Xigris aumenta o risco de hemorragia, que pode ser grave ou potencialmente fatal. Durante o período de perfusão do medicamento, ocorreu hemorragia grave em 1% (1 em cada 100) dos doentes com sépsia grave e em 2,4% (aproximadamente 1 em cada 40) dos doentes tratados com Xigris, com a maioria das hemorragias a ocorrerem em ambos os grupos no estômago e na bexiga. Hemorragia cerebral foi pouco frequente, ocorrendo em 0,2% (1 em cada 500) dos doentes tratados com Xigris.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR XIGRIS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize após o prazo de validade impresso no rótulo.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Manter o frasco para injectáveis dentro da caixa para o proteger da luz.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Xigris

- A substância activa é 20 mg de drotrecogina alfa (activada) em cada frasco para injectáveis. A drotrecogina alfa (activada) é uma versão duma proteína natural do sangue, chamada proteína C activada e é produzida por tecnologia recombinante.
- Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspecto de Xigris e conteúdo da embalagem

Xigris apresenta-se sob forma de pó para solução para perfusão em frasco para injectáveis.

Um frasco para injectáveis contém 20 mg de drotrecogina alfa (activada). Após reconstituição com 10 ml de água estéril para preparações injectáveis, cada ml contém 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holanda

Fabricante: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +3726441100

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: +34-91 749 76 98

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi

Sími: +354 520 34 00

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: +39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: +44-(0) 1256 315999

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Este medicamento foi autorizado sob “Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas. A Agência Europeia do Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Instruções de utilização e manipulação

1. Use técnicas assépticas apropriadas durante a preparação de Xigris para administração intravenosa

2. Calcule a dose e número de frascos de Xigris necessários.

Cada frasco contém 20 mg de drotrecogina alfa (activada)

O frasco contém um excesso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar a administração da quantidade descrita no rótulo.

3. Antes da administração, o frasco de 20 mg de Xigris tem que ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injectáveis, resultando numa solução com uma concentração de, aproximadamente, 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

Junte lentamente a água estéril para preparações injectáveis ao frasco, e evite inverter ou abanar o frasco. Rode cada frasco com cuidado até o pó estar completamente dissolvido.

4. A solução de Xigris reconstituída deve ser ainda diluída com solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Retire lentamente do frasco a quantidade reconstituída necessária de drotrecogina alfa (activada). Adicione a drotrecogina alfa (activada) reconstituída, a um saco de perfusão já preparado de solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Quando adicionar a drotrecogina alfa (activada) reconstituída ao saco de perfusão, direcione o jacto para a parede do saco de modo a minimizar a agitação da solução. Inverta cuidadosamente o saco de perfusão para obter uma solução homogénea. Não transporte o saco de perfusão entre dois locais utilizando sistemas de administração mecânicos.

5. Após reconstituição, aconselha-se o uso imediato. Contudo, a solução reconstituída no frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (15 a 30°C), até 3 horas. Após preparação, a solução para perfusão intravenosa pode ser utilizada à temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período até 14 horas.

6. Os fármacos parentéricos devem ser visualmente inspeccionados antes da administração para verificar se contém partículas em suspensão ou se estão descoloridos.

7. **Recomenda-se a administração de Xigris através duma bomba perfusora, de forma a controlar com precisão a taxa de perfusão.** A solução de Xigris reconstituída deve ser diluída num saco de perfusão contendo solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9% até uma concentração final entre 100 µg/ml e 200 µg/ml.

8. Quando administrar drotrecogina alfa (activada) a baixas taxas de perfusão (inferior a aproximadamente 5 ml/h), o sistema de perfusão deve ser purgado durante, aproximadamente, 15 minutos a uma taxa de perfusão de, aproximadamente, 5 ml/h.

9. Xigris deve ser administrado através de uma linha intravenosa exclusiva ou um lúmen exclusivo de um catéter venoso central multilúmen. As ÚNICAS outras soluções que podem ser administradas através da mesma linha são, solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%, lactato de Ringer injectável, dextrose ou dextrose em soro fisiológico.

10. Evite expor as soluções de drotrecogina alfa (activada) ao calor e/ou à luz solar directa. Não se observaram incompatibilidades entre a drotrecogina alfa (activada) e os frascos de vidro ou os sacos de perfusão feitos de polivinilcloro, polietileno, polipropileno ou poliolefina. O uso de outros tipos de sistemas de perfusão poderá ter um impacto negativo na quantidade e potência da drotrecogina alfa (activada) administrada.
11. Devem ser tomadas precauções de forma a administrar Xigris à taxa apropriada, calculada com base no peso corporal em kg, e mantido em perfusão durante o tempo correcto. Recomenda-se que o saco de perfusão seja rotulado de modo adequado.

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Xigris 5 mg pó para solução para perfusão Drotrecogina alfa (activada)

Leia atentamente este folheto. Por favor lembre-se que não deve administrar Xigris a si próprio pois tanto a sua doença como a utilização deste medicamento requerem uma vigilância médica constante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Xigris e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Xigris
3. Como utilizar Xigris
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xigris
6. Outras Informações

1. O QUE É XIGRIS E PARA QUE É UTILIZADO

Xigris é muito semelhante a uma proteína que é produzida naturalmente no seu sangue. Esta proteína ajuda a controlar a coagulação do sangue e a inflamação. Quando o seu corpo tem uma infecção grave, podem formar-se coágulos no sangue. Estes podem bloquear o fornecimento de sangue a partes importantes do seu corpo, tais como os rins e os pulmões. Este facto provoca uma doença grave, chamada sépsia, a qual pode deixá-lo muito doente. Algumas pessoas morrem desta doença. Xigris ajuda o seu corpo a libertar-se dos coágulos e também reduz a inflamação causada pela infecção.

Xigris é utilizado no tratamento de adultos com sépsia grave.

2. ANTES DE UTILIZAR XIGRIS

Não utilize Xigris se:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à drotrecogina alfa (activada), ou a qualquer outro componente de Xigris ou à trombina (proteína) bovina (obtida a partir de animais).
- Se for uma criança com menos de 18 anos de idade
- Se tiver hemorragia interna.
- Se tiver um tumor cerebral ou pressão sobre o cérebro
- Se estiver a ser administrada heparina ao mesmo tempo (≥ 15 unidades internacionais/kg/hr)
- Se tiver tendência para hemorragias não relacionadas com a sépsia
- Se tiver um problema de longa data no seu fígado.
- Se o número das suas plaquetas (um tipo de células do sangue) for baixo, mesmo que tenha aumentado através de transfusão de sangue
- Se tiver risco de hemorragia (por exemplo):
 - a) Tiver tido uma cirurgia nas últimas 12 horas antes de receber Xigris, ou estar a sangrar devido a uma cirurgia anterior, ou necessitar de uma cirurgia enquanto estiver a receber Xigris
 - b) Tiver estado internado com traumatismo craneano grave, ter feito cirurgia ao cérebro ou medula espinhal, ter tido uma hemorragia cerebral (acidente vascular cerebral hemorrágico) nos últimos três meses, ter vasos anormais no cérebro ou um tumor na

- cabeça; também se tiver um cateter epidural (um tubo para administração de medicamentos colocado na sua coluna vertebral)
- c) Tiver nascido com tendência hemorrágica
 - d) Tiver tido uma hemorragia intestinal nas últimas seis semanas, a não ser que tenha sido tratada adequadamente
 - e) Tiver tido um acidente grave e estar com risco de hemorragia aumentado

Tome especial cuidado com Xigris se correr risco de hemorragia, por exemplo:

- Se estiver a tomar outros medicamentos, os quais afectam a forma como o seu sangue coagula (por exemplo medicamentos que dissolvem os coágulos sanguíneos ou medicamentos que inibem as plaquetas, como por exemplo a aspirina).
- Se nos últimos três meses, tiver tido um acidente vascular cerebral causado por um coágulo de sangue.
- Se tiver um problema conhecido com hemorragia.

Não se recomenda a utilização de Xigris em crianças com menos de 18 anos de idade, por isso Xigris não de ser utilizado em crianças.

Ao utilizar Xigris com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Deve ter-se cuidado quando se utilizar Xigris com outros medicamentos que afectam os coágulos sanguíneos (por exemplo, medicamentos que dissolvem os coágulos sanguíneos, tornam o sangue mais fluido ou medicamentos que inibem as plaquetas, tais como a aspirina, anti-inflamatórios não esteróides ou o clopidogrel).

Gravidez e aleitamento

Desconhece-se se a drotrecogina alfa (activada) provoca danos na criança antes do nascimento ou afecta a capacidade de reprodução. Se estiver grávida o seu médico apenas lhe dará Xigris se necessário.

Desconhece-se se a drotrecogina alfa (activada) aparece no leite humano e por isso, não deve amamentar enquanto estiver a ser tratada com Xigris.

Informações importantes sobre alguns componentes de Xigris

Este medicamento contém aproximadamente 68 mg de sódio por frasco para injectáveis. Este facto deve ser tido em consideração pelos doentes que fazem uma dieta de sódio controlada.

3. COMO UTILIZAR XIGRIS

A dose recomendada de Xigris é de 24 microgramas (μg) por quilograma (kg) de peso corporal por hora, durante 96 horas.

Um farmacêutico hospitalar, enfermeiro ou médico irá dissolver o pó de Xigris em água para preparações injectáveis, e uma solução de cloreto de sódio. Este líquido é então passado de um saco através de um tubo para uma das suas veias durante um período de 96 horas.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Xigris pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Xigris aumenta o risco de hemorragia, que pode ser grave ou potencialmente fatal. Durante o período de perfusão do medicamento, ocorreu hemorragia grave em 1% (1 em cada 100) dos doentes com sépsia grave e em 2,4% (aproximadamente 1 em cada 40) dos doentes tratados com Xigris, com a maioria das hemorragias a ocorrerem em ambos os grupos no estômago e na bexiga. Hemorragia cerebral foi pouco frequente, ocorrendo em 0,2% (1 em cada 500) dos doentes tratados com Xigris.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR XIGRIS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize após o prazo de validade impresso no rótulo.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Manter o frasco para injectáveis dentro da caixa para o proteger da luz.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Xigris

- A substância activa é drotrecogina alfa (activada) em cada frasco para injectáveis. A drotrecogina alfa (activada) é uma versão duma proteína natural do sangue, chamada proteína C activada e é produzida por tecnologia recombinante.
- Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspecto de Xigris e conteúdo da embalagem

Xigris apresenta-se sob forma de pó para solução para perfusão em frasco para injectáveis.

Um frasco para injectáveis contém 5 mg de drotrecogina alfa (activada). Após reconstituição com 2,5 ml de água estéril para preparações injectáveis, cada ml contém 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holanda

Fabricante: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Нидерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel. +420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 749 76 98

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Sími: + 354 520 34 00

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315999

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Este medicamento foi autorizado sob “Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas. A Agência Europeia do Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Instruções de utilização e manipulação

1. Use técnicas assépticas apropriadas durante a preparação de Xigris para administração intravenosa

2. Calcule a dose e número de frascos de Xigris necessários.

Cada frasco contém 5 mg de drotrecogina alfa (activada).

O frasco contém um excesso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar a administração da quantidade descrita no rótulo.

3. Antes da administração, o frasco de 5 mg de Xigris tem que ser reconstituído com 2,5 ml de água estéril para injectáveis, resultando numa solução com uma concentração de, aproximadamente, 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

Junte lentamente a água estéril para preparações injectáveis ao frasco e evite inverter ou abanar o frasco. Rode cada frasco com cuidado até o pó estar completamente dissolvido.

4. A solução de Xigris reconstituída deve ser ainda diluída com solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Retire lentamente do frasco a quantidade reconstituída necessária de drotrecogina alfa (activada). Adicione a drotrecogina alfa (activada) reconstituída, a um saco de perfusão já preparado de solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Quando adicionar a drotrecogina alfa (activada) reconstituída ao saco de perfusão, direcione o jacto para a parede do saco de modo a minimizar a agitação da solução. Inverta cuidadosamente o saco de perfusão para obter uma solução homogénea. Não transporte o saco de perfusão entre dois locais utilizando sistemas de administração mecânicos.

5. Após reconstituição, aconselha-se o uso imediato. Contudo, a solução reconstituída no frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (15 a 30°C), até 3 horas. Após preparação, a solução para perfusão intravenosa pode ser utilizada à temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período até 14 horas.

6. Os fármacos parentéricos devem ser visualmente inspeccionados antes da administração para verificar se contém partículas em suspensão ou se estão descoloridos.

7. **Recomenda-se a administração de Xigris através duma bomba perfusora, de forma a controlar com precisão a taxa de perfusão.** A solução de Xigris reconstituída deve ser diluída num saco de perfusão contendo solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9% até uma concentração final entre 100 µg/ml e 200 µg/ml.

8. Quando administrar drotrecogina alfa (activada) a baixas taxas de perfusão (inferior a aproximadamente 5 ml/h), o sistema de perfusão deve ser purgado durante, aproximadamente, 15 minutos a uma taxa de perfusão de, aproximadamente, 5 ml/h.

9. Xigris deve ser administrado através de uma linha intravenosa exclusiva ou um lúmen exclusivo de um catéter venoso central multilúmen. As ÚNICAS outras soluções que podem ser administradas através da mesma linha são, solução injectável estéril de cloreto de sódio a 0,9%, lactato de Ringer injectável, dextrose ou dextrose em soro fisiológico.

10. Evite expor as soluções de drotrecogina alfa (activada) ao calor e/ou à luz solar directa. Não se observaram incompatibilidades entre a drotrecogina alfa (activada) e os frascos de vidro ou os

sacos de perfusão feitos de polivinilcloro, polietileno, polipropileno ou poliolefina. O uso de outros tipos de sistemas de perfusão poderá ter um impacto negativo na quantidade e potência da drotrecogina alfa (activada) administrada.

11. Devem ser tomadas precauções de forma a administrar Xigris à taxa apropriada, calculada com base no peso corporal em kg, e mantido em perfusão durante o tempo correcto. Recomenda-se que o saco de perfusão seja rotulado de modo adequado.

Medicamento já não autorizado